

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr.med. Hans Franke

VERSUCHE ZUM NACHWEIS VON RICHTUNGSÄNDERUNGEN

DES GEWEBSSTROMES IN DER WAND STENOSIERTER

ARTERIELLER GEFÄSSE

MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Irmhilt Dietrich
aus Steinhöring/Obb.

Würzburg 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0114

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr.med. Hans Franke

VERSUCHE ZUM NACHWEIS VON RICHTUNGSÄNDERUNGEN
DES GEWEBSSTROMES IN DER WAND STENOSIERTER
ARTERIELLER GEFÄSSE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Irmhilt Dietrich
aus Steinhöring/Obb.

Würzburg 1966

Referent: Professor Dr.med. Hans F r a n k e

Tag der mündlichen Prüfung:

Promotion 1. Feb. 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINER MUTTER

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Allgemeiner Teil	1
a. Die Arterienwand	1
1. Anatomischer Aufbau	1
2. Ernährung	2
3. Flüssigkeitsstrom und -verteilung	3
b. Physiologie und Pathophysiologie der Geweberernährung	4
c. Physiologie der Blutströmung	5
B. Fragestellung	9
C. Material und Methode	9
D. Befunde	12
E. Diskussion	18
F. Zusammenfassung	26
Literatur	I

A. ALLGEMEINER TEIL

a. Die Arterienwand

1. Anatomischer Aufbau

Die Wand der arteriellen Gefäße ist aus drei Schichten aufgebaut: Intima, Media und Adventitia. Die Intima besteht aus einem Endothel und Bindegewebe, das Netze elastischer Faser und stellenweise auch glatte Längsmuskulatur enthält. Die Endothelzellen sind entsprechend ihrer abdichtenden Wirkung senkrecht zur Oberfläche miteinander verzahnt und bilden den Abschluß des Gefäßes gegen das Blut. Diese Schicht ist sehr weich und verletzlich. Zwischen Intima und Media liegt die lichtbrechende, gewellte Membrana elastica interna. Sie weist bei großen Arterien fensterartige Unterbrechungen auf, in welche fingerförmige Ausläufer der Endothelzellen reichen können. Auf diese Weise entsteht eine direkte Verbindung zwischen dem Intimaraum und den glatten Muskelzellen der mittleren Gefäßschicht. Die sich an die elastische Membran anschließende Media ist die am stärksten ausgebildete Schicht der Gefäßwand und, abhängig von der haemodynamischen Belastung, verschieden aufgebaut. Bei der Aorta und Pulmonalis besteht sie aus zahlreichen elastischen Membranen, zwischen die glatte Muskelzellen eingebaut sind. Bei den mittelgroßen und kleinen Arterien enthält sie dagegen fast ausschließlich schraubenartig angeordnete Züge glatter Muskelfasern, in die ein Netzwerk elastischer Fasern eingebaut ist. Zu diesem Bautyp gehört auch die Arteria femoralis, die hier besonders interessiert. Diese mittlere Gefäßschicht trägt die Hauptlast der haemodynamischen Beanspruchung und ist entsprechend anpassungsfähig an Zug-, Druck- und Torsionskräfte. Der Muskelschicht fällt unter physiologischen Bedingungen die Aufgabe der raschen Anpassung an die erforderlichen Füllungszustände zu, die Anpassung des eigenen Tonus ist die Auf-

gabe der elastischen Membran.

Die äußerste Schicht ist die Verbindungs- und Verschiebeschicht der Arterienwand gegen die Umgebung. In ihr verlaufen auch die nervi und vasa vasorum. Sie besteht aus lockerem Bindegewebe, das schraubenartig verlaufende Züge von kollagenen und elastischen Fasern enthält. Alle diese geformten Bestandteile der Gefäßwand sind in eine homogene, vorwiegend aus Mucopolysacchariden aufgebaute Grundsubstanz eingelagert, deren Konsistenz gelatinös bis wässrig sein kann, und die den Mittler für den Stoffaustausch zwischen dem Blut und den zelligen Bestandteilen der Gefäßwand darstellt.

Für die Entstehung krankhafter Veränderungen haben die einzelnen Wandschichten verschiedene pathogenetische Bedeutung, wobei jede einzelne Gefäßstrecke hinsichtlich des Zusammenspiels von Struktur, funktioneller Leistungsfähigkeit, Ernährung und Stoffwechsel ein in sich abgestimmtes biologisches Gleichgewicht darstellt, mit einer sehr komplizierten Ordnung.

2. Ernährung

Die Gefäßwände gehören wegen ihres geringen Stoffwechsels zu den bradytrophen Geweben. Ihre Ernährung geschieht auf zweierlei Art: einmal durch den intravasalen Blutstrom, zum anderen durch die vasa vasorum. Dabei werden die Intima und das innere Drittel der Media vom Blutstrom selber versorgt. Die Einschleusung der Stoffe aus dem Blut in die Endothelzellen ist vom Stoffwechsel der Umgebung abhängig. So gelangen auch bestimmte Farbstoffe, wie z.B. das Trypanblau, in die Zellen der innersten Gefäßschicht. Die äußeren zwei Drittel der Media werden von dem Kapillarnetz der vasa vasorum versorgt, die meist aus rückläufigen Ästen des Gefäßes stammen. Je nach Zustand und Belastung der Gefäßwand können sie verschieden dicht ausgebildet sein. Der Stoff-

austausch zwischen dem Kapillarblut und den Zellen der Gefäßwand erfolgt entsprechend einem chemischen und elektrochemischen Konzentrationsgefälle. Durch die oben beschriebenen fingerförmigen Ausläufer der Endothelzellen, die die Muskelzellen durch die fensterartigen Öffnungen der elastischen Membran erreichen, findet auch ein direkter ultramikroskopischer Stoffwechsel statt.

3. Flüssigkeitsstrom und -verteilung

Hier sollen im Anschluß an die Besprechung der Gefäßernährung die Gesetzmäßigkeiten von Flüssigkeitsstrom und -verteilung der Gefäßwand besprochen werden.

Nach RATSCHOW (9) ist der Vorgang folgender: Der abdichtenden Aufgabe der Arterienendothelien entsprechend, ist der Filtrationsdruck dort gleich Null. Wäre das nicht so, so würde das Blut mit hohem Druck in die Arterienwand gespritzt. Wesentliche Filtrationskräfte treten erst jenseits des Endothels in radiärer Richtung durch die Media hindurch auf.

Innerhalb des Intimaraumes kommt ein stetiger längsgerichteter Intimastrom auf folgende Weise zustande: Der arterielle Blutdruck preßt die plastischen und elastischen Zell- und Faserstrukturen der Intima gegen die elastische Membran und die Media, so daß dadurch im subendothelialen Bindegewebsraum ein Kompressionsdruck entsteht, der die Intima zwischen Blutsäule und Media zusammenpreßt. Seine Höhe fällt peripherwärts mit dem mittleren Blutdruck ab. Infolge des so entstehenden längsgerichteten Druckgradienten innerhalb des Intimaraumes entsteht der ebenfalls längsgerichtete Intimastrom, mit dem besonders solche Stoffe peripherwärts wandern, die wegen ihrer Größe nicht durch die Media hindurchgelangen können, wie hochmolekulare Proteine, bewegliche Bindegewebszellen etc..

Der Stofftransport aus den Kapillaren der vasa vasorum in den inneren Gefäßschichten kann nur in entgegengesetzter Richtung des Gefälles des intramuralen Kompressionsdruckes stattfinden, wo chemische und elektrochemische Konzentrationsgefälle die wirksamen Kräfte sind.

b. Physiologie und Pathophysiologie der Gewebsernährung

Die Ernährung des Gewebes geschieht durch die Kapillaren. Nach dem Drei-Kammer-System ist das Interstitium zwischen Kapillarblut und Zelle geschaltet und stellt einen Mittler für Nährstoffe und Stoffwechselprodukte in beiden Richtungen dar. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Interstitium erfolgt ganz überwiegend durch Diffusion entsprechend einem chemischen und elektrochemischen Konzentrationsgefälle. Es handelt sich dabei um rein passive Vorgänge, wobei die Kapillarwand für den Durchtritt der einzelnen Stoffe ein Hindernis von verschiedener Größe darstellt. Eine zweite Möglichkeit des Stofftransportes besteht durch hydrodynamische Strömung, d.h. Filtration von Flüssigkeit im arteriellen und Resorption von Flüssigkeit im venösen Schenkel des Kapillarsystemes. Das ist für die Flüssigkeitsverschiebung zwischen Blut und Interstitium von größter Bedeutung, für den Stoffaustausch von geringerer. Diese Filtrationsgröße wird von der Druckdifferenz zwischen Kapillarblut und Interstitium bestimmt. Dabei steht der sog. effektive Filtrationsdruck innerhalb der Kapillare dem kolloidosmotischen Druck des Interstitiums gegenüber. Der effektive Filtrationsdruck des Blutes ergibt sich wiederum aus der Differenz von kapillarem Druck (25-35 mm Hg) und kolloidosmotischem Druck (25 mm Hg) der Plasmaproteine; denn die Kapillarwand ist für Proteine nur gering durchlässig,

so daß zwischen dem Blut und dem proteinärmeren Interstitium kein Konzentrationsausgleich stattfinden kann, wie das für alle anderen Stoffe gilt. Dadurch bleiben die Plasmaproteine entsprechend der Zahl der gelösten Teilchen osmotisch wirksam, d.h. sie behalten ihre was-seranziehende Kraft und sind damit dem kapillaren Blutdruck entgegengerichtet. Aus dieser Differenz ergibt sich der effektive Filtrationsdruck, dem nun jenseits der Kapillarwand der kolloidosmotische Druck des Interstitiums entgegensteht. Er ist hier geringer als im Blut, da die Proteinkonzentration geringer ist. Da er normalerweise eine Konstante ist, ist der für die Filtrationsgröße bestimmende Faktor der kapillare Blutdruck. Dieser liegt im arteriellen Schenkel über dem kolloidosmotischen Druck (s.o.), so daß hier das Druckgefälle und damit der Flüssigkeitsstrom von innen nach außen gerichtet ist. Im venösen Schenkel des Kapillarsystems ist der Kapillardruck unter den Wert des kolloidosmotischen Druckes gesunken, so daß hier Druckgefälle und Flüssigkeitsstrom vom Interstitium zur Kapillare gerichtet sind.

Der Stoffaustausch zwischen Interstitium und Zellen findet für echt und kolloidal gelöste Stoffe wieder durch Diffusion und Osmose statt, entsprechend einem Konzentrationsgefälle. Da die interzelluläre Flüssigkeit eine wesentlich andere Zusammensetzung als die intrazelluläre aufweist, werden hier neben Diffusion auch aktive Transportmechanismen angenommen. Zwischen den einzelnen Teilen des Drei-Kammer-Systems besteht ein funktionelles Gleichgewicht der Flüssigkeit und der gelösten Stoffe, das sich vor allem nach der Stoffwechsellage der Zelle richtet. Dieses Gleichgewicht, das die Zellernährung gewährleistet, kann durch die Einwirkung von Schädlichkeiten in Form von Noxen, Permeabilitätsänderungen, Druckverschiebungen u.a., empfindlich gestört werden.

Auf diese Störungen reagiert die Zelle mit krankhaften Veränderungen, die zunächst reversibel sind, bei Fortdauer der Schädlichkeiten irreversibel werden und schließ-

lich zum Zelltod führen. Es kommt zunächst zur rückbildungsfähigen vakuoligen oder diffusen Quellung der Zelle. Bei schweren Schädigungen treten jedoch irreversible Veränderungen im Cytoplasma auf. Meist erfolgt eine starke Dehydrierung und akute Gerinnung des gesamten Cytoplasmas, wobei dieses in eine homogene, acidophile Masse umgewandelt wird. Diese sog. Koagulationsnekrose ist charakteristisch für Muskelzellen und geht mit ebenfalls irreversiblen Kernveränderungen einher, wobei das Chromatin der Zellkerne unter Wasserverlust schrumpft. Eine auf diese Weise schwer geschädigte Zelle löst sich durch Abkuglung aus dem Zellverband. Auch nach Fortfall der ursächlichen Schädlichkeit kann sie sich nicht mehr erholen.

c. Physiologie der Blutströmung

Die Gesetzmäßigkeiten der Blutströmung lassen sich von der Bernoulli'schen Gleichung und dem Gesetz von Hagen-Poiseuille ableiten, da für das Verhalten des strömenden Blutes in den Gefäßen mit geringen Vorbehalten die gleichen Regeln gelten wie für die in starren Röhren fließenden Flüssigkeiten. In einer Strömung, deren Geschwindigkeit überall nach Richtung und Größe zeitlich konstant ist, wird nirgends Flüssigkeit aufgestaut noch verschwindet solche. Deshalb muß die Kontinuitätsbedingung erfüllt sein, die besagt, daß durch jeden beliebigen Querschnitt einer strömenden Flüssigkeit in gleichen Zeiten stets die gleiche Flüssigkeitsmenge fließt. Das Produkt aus Querschnitt und Strömungswiderstand ist eine Konstante. Fließt eine Flüssigkeit durch ein Röhrensystem von unterschiedlichem Querschnitt, so verhalten sich die Strömungsgeschwindigkeiten an den verschiedenen Stellen umgekehrt wie die Querschnitte. An den Stellen engeren Querschnittes wird die Strömungsgeschwindigkeit also

größer sein als an den Stellen größeren Querschnitts, denn durch jeden Abschnitt muß in der Zeiteinheit die gleiche Flüssigkeitsmenge fließen.

1. Das Verhältnis von Druck und Strömungsgeschwindigkeit ist in der Bernoulli'schen Gleichung ausgedrückt:

$$p + \frac{1}{2} d \cdot v^2 = K \text{ für horizontale Strömung}$$

$$p + \frac{1}{2} d \cdot v^2 + g \cdot d \cdot h = K \text{ für senkrechte Strömung}$$

p = hydrodynamischer Druck v = Strömungsgeschwindigkeit

d = Dichte g = Erdbeschleunigung h = Höhe

In Worten sagt diese Gleichung: Wenn eine Flüssigkeit durch ein Röhrensystem mit verschiedenen Querschnitten fließt, so muß der Druck an den Stellen engeren Querschnittes kleiner sein, da hier die Strömungsgeschwindigkeit größer, andererseits $p + \frac{1}{2} d \cdot v^2$ eine Konstante ist. Infolge Zunahme von v kann an den Stellen engeren Querschnittes eine derartige Druckverminderung eintreten, daß der Druck dort kleiner ist als der äußere Luftdruck und dadurch die Luft in die Flüssigkeit hineingepreßt wird, also eine Saugwirkung eintritt. Das gleiche Prinzip ist festzustellen, wenn rasch strömende Flüssigkeit in durchlässigen Röhren von anderer Flüssigkeit umgeben ist. Letztere wird in die Strömungsbahn eingesaugt.

2. Das wichtigste Gesetz der Blutströmung ist das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz, das über die Abhängigkeit der Stromstärke Auskunft gibt.

Der Strömungswiderstand R ist einmal von der Reibung des Blutes an der Gefäßwand, der Adhäsion, abhängig, die um so größer ist, je kleiner der Radius des Gefäßes ist, und zum anderen von der inneren Reibung der Flüssigkeit, die wiederum durch die Viscosität des Blutes, die Geschwindigkeit des Blutstromes und die Weite des Gefäßes bestimmt wird; denn in engen Blutgefäßen herrscht laminare Strömung,

wobei der Axialstrom mit den Leucocyten schneller fließt als der Randstrom mit den Erythrocyten. Die Wechselwirkung zwischen Axialstrom und Randstrom bedeutet eine Zunahme der Reibungswiderstände. Der Gesamtwiderstand in einem Gefäßrohr ändert sich mit der vierten Potenz des Radius, so daß kleinste Weitenänderungen der Gefäße erhebliche Widerstandsänderungen bewirken:

$$R = \frac{1}{r^4} \cdot K$$

R = Widerstand r = Radius l = Länge des Gefäßes
 = Viscosität des Blutes k = Konstante

Da auch für Flüssigkeiten das Ohm'sche Gesetz gilt:

$$R = V/t \cdot p \quad \text{bzw.} \quad V/t = \frac{p}{R}$$

wobei V/t das Stromvolumen pro Zeit und p die Druckdifferenz ist, ergibt sich das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz:

$$V/t = \frac{p \cdot r^4}{l} \cdot K$$

d.h., die durch ein Gefäß in der Zeiteinheit fließende Blutmenge ist um so größer je größer der Radius r ist. Dieses Gesetz gilt zunächst nur für starrwandige Gefäße. Die Elastizität der Gefäßbahnen bedingt ein weit überproportionales Anwachsen der Stromstärke gegenüber dem Druck, da der Strömungswiderstand infolge Druckdehnung der elastischen Gefäße abnimmt gegenüber einem starren Gefäß, so daß zu p der Exponent n (p^n) hinzugefügt werden muß.

B. FRAGESTELLUNG

Nach LINZBACH werden verschiedene Faktoren diskutiert, die zu anatomischen Veränderungen der Gefäßwand, zu Richtungsänderungen des Flüssigkeitsstromes innerhalb dieser und schließlich zu Veränderungen im abhängigen Gewebe führen.

Diese Faktoren kann man in folgender Weise aufgliedern:

- a. endogene Wandfaktoren (Faktoren, die in der Gefäßwand selbst gelegen sind)
- b. physikalische Faktoren (Blutdruck, Blutströmung und Traumen)
- c. Faktoren, die auf humoralem Wege die Gefäßwand erreichen und ihre Struktur verändern (Bakterien, Viren, Gifte, Temperaturveränderungen, pathologische Stoffwechselprodukte, endokrine Dysregulationen, Thromben).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß nicht einer dieser Faktoren allein, sondern stets eine Kombination mehrerer auf die Gefäßwand einwirken und so je nach dem Überwiegen der Wirkung eines Faktors zu einer Vielfalt von Gefäßwandveränderungen führen können. Eine experimentelle Anordnung für eine Untersuchung dieser Zusammenhänge wird deshalb versuchen müssen, einen dieser Faktoren so in den Vordergrund zu stellen, daß sich seine Wirkung gegenüber der Wirkung der übrigen durchsetzt und verstärkt in Erscheinung tritt. In der vorliegenden Arbeit interessierte ein physikalischer Faktor, nämlich der Einfluß der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes auf den Flüssigkeitsstrom innerhalb der Wand einer mittleren Arterie von muskulärem Typ. Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes wurde durch Stenosierung des Gefäßes verändert und der Flüssigkeitsstrom innerhalb der Gefäßwand mit Hilfe einer Farbstoffverteilung verfolgt.

C. MATERIAL UND METHODE

Für die Versuche verwendeten wir 250 - 300 g schwere Meer-schweinchen. In Äthernarkose wurde beiderseits der Abduk-torenkanal mit dem Gefäßnervenstrang im Oberschenkelbe-reich freigelegt. Die Arteria femoralis konnte in diesem Bereich in einer Länge von etwa 2 cm präpariert und von dem umgebenden Bindegewebe gelöst werden. Anschließend erfolgte die Stenosierung: Wir verwendeten hierzu mensch-liches Kopfhaar, das spiralig in 5 fortlaufende Windungen so um das Gefäß gelegt wurde, daß eine partielle Stenose von 5-6 mm Länge entstand und distal von der Stenose noch Pulsation tastbar war.

Nach Anlegen der Stenose wurden in das periarterielle Bin-de- und Muskelgewebe der Adductoren und des Quadriceps ent-lang der freipräparierten Strecke der Oberschenkelgefäße 1,5 cm³ Farbstofflösung injiziert. Als Farbstoff verwende-ten wir in Wasser gelöstes Trypanblau, das sich auf Grund der Vorversuchsergebnisse als geeignet erwies, in Versuchs-konzentrationen von 0,5-1%. Versuche mit höheren Konzen-trationen führten zu einer so starken Anreicherung des Farbstoffes im Blut, daß rein äußerlich die Tiere deut-lich blaue Akren aufwiesen und bei Entfernung des Haar-kleides im Oberschenkelbereich vor dem präparativen Ein-gehen eine deutliche Blaufärbung der Haut sichtbar war.

Den theoretischen Vorstellungen entsprechend konnte mit einer Farbstoffverschiebung aus dem perivaskulären Gewe-be in die Wand des umspritzten Gefäßes gerechnet werden. Wir bemühten uns daher, auf folgende Weise eine möglichst gleichmäßige Verteilung des Farbstoffes zu erreichen: Zu-nächst wurde die Injektionsnadel etwa 2 cm parallel zum Arterienverlauf in die Muskulatur eingeführt und unter Injektion von Farbstoff wieder herausgezogen. Der Abstand vom Gefäß betrug dabei ca. 2 mm. Der gleiche Vorgang wur-de in einem Abstand von 5 mm wiederholt. Auf diese Weise verfahren wir an vier Injektionsstellen rund um das Ge-fäß. Um eine vollständige Durchtränkung des Gewebes mit

Farbstoff zu erreichen, erfolgten anschließend auch in senkrechter Richtung zu dem Gefäß punktförmige Injektionen. So entstand um das Gefäß ein etwa 2 cm langer Farbstoffmantel, wobei auf den prae- und poststenotischen Bereich jeweils etwa 7 mm entfielen. Schließlich wurde die Haut durch einfache Knopfnähte verschlossen.

Um die durch den Eingriff verursachten Faktoren (s. Diskussion) ausschließen zu können, wurden zum Vergleich derselbe Eingriff und die gleiche Farbstoffumspritzung des freigelegten Gefäßes auch an dem anderen Schenkel des jeweiligen Versuchstieres vorgenommen. Die Arterie selbst blieb unverändert, ohne Stenose.

Um die Verteilung des Farbstoffes in Abhängigkeit von der Zeit beobachten zu können, ließen wir die Tiere 24, 30, 40 und 50 Stunden überleben. Nach dieser Zeit wurden die entsprechenden Arterienabschnitte zusammen mit dem umgebenden Muskelgewebe freipräpariert. Herausgelöst stellte das Muskelpräparat mit dem eingeschlossenen Gefäßnervenstrang ein zylinderförmiges Gewebsstück von etwa 25 mm Länge und 15 mm Durchmesser dar. Es wurde in Kohlensäureschnee von -70°C eingefroren und sofort in einem Kryostaten bei etwa -20°C zu Gefrierschnitten zu 24 μ Dicke verarbeitet. Von den Schnitten wurde jeder zweite mikroskopisch untersucht.

Für die Fixierung wurde die Lösung nach HEIDENHAIN-SUSA (12) verwendet:

4,5 g	Sublimat
0,5 g	NaCl
20,0 ccm	Formol
4,0 ccm	Eisessig
80,0 ccm	Aqua dest.

Die Fixierdauer betrug 60 Minuten. Zur Entwässerung verwendeten wir Aethylalkohol in steigenden Konzentrationen. Die Einbettung der Schnitte erfolgte in Caedax.

D. BEFUNDE

Die Auswertung der Gefrierschnitte geschah nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Verteilung und Intensität des Farbstoffes in den Wand-schichten der Arteria femoralis
 - a) des praestenotischen Abschnittes
 - b) des stenosierten Abschnittes
 - c) des poststenotischen Abschnittes
 - d) der nicht stenosierten Vergleichsarterie
2. Verteilung und Intensität des Farbstoffes in dem Muskel- und Bindegewebe der näheren Umgebung der unter 1. aufgeführten Gefäßabschnitte.
3. Anatomische Veränderungen der Gefäßwand im stenosierten Gefäßabschnitt.

Als praestenotischen Abschnitt definierten wir für unsere Arbeit den proximal von der Stenose liegenden Gefäßabschnitt von etwa 7 mm Länge. Als poststenotischen bezeichneten wir den Abschnitt, der distal auf die Stenose folgte.

Zur Beschreibung der Stenose siehe methodischer Teil. Als Vergleichsextremität diente stets der rechte Oberschenkel, während an dem linken der Stenoseversuch vorgenommen wurde.

ad 1a) In den Schnitten des praestenotischen Bereiches ließ sich mikroskopisch bei keinem der 25 Präparate eine Farbstoffeinlagerung erkennen (s. Abb. 1). Die Tunica intima zeigte eine weiße oder graue Farbe, in manchen Schnitten einen gelblichen Farbton. Anatomische Veränderungen ließen sich nicht feststellen.

Die *Elastica interna* stellte sich als dunkelbraune bis schwarze, stark geschlängelte Schicht dar. Die Farbe der *Media* erwies sich wie die der *Intima* als schmutzigweiß bis grau. Auch diese Schicht enthielt in keinem Schnittpräparat blauen Farbstoff; eine anatomische Veränderung war nicht eingetreten. Die *Adventitia* zeigte sich stets ungefärbt. Auch das perivaskuläre Muskel- und Bindegewebe dieses Gefäßabschnittes enthielt keinen Farbstoff, dagegen fand sich eine hellblaue Anfärbung des Muskelgewebes in der weiteren Umgebung. Schnitte, die nach der Injektion von 0,5 %iger Farbstofflösung erhalten worden waren, unterschieden sich nicht im Verhalten der beschriebenen Schichten von den Ergebnissen nach Injektion von 1 %iger Farbstofflösung.

Die Ergebnisse nach 24, 30, 40 und 50 Stunden Versuchsdauer unterschieden sich nicht. Lediglich im perivaskulären Muskelgewebe wurde in einigen Fällen eine geringe Blaufärbung in der unmittelbaren Umgebung des Gefäßes nach 30 h festgestellt. Dieser Befund trat jedoch nicht regelmäßig auf.

ad 1b) Im Stenosebereich stellte sich das Gefäß in der Mehrzahl der Schnitte nierenförmig dar, wobei das für die Stenose verwendete Haar an der Einbuchtungsstelle des Gefäßes im Querschnitt getroffen war. Entsprechend war das Gefäßlumen in jedem Fall deutlich vermindert (s. Abb. 2). In wenigen Fällen stellte sich das Querschnittslumen nicht gebogen, sondern gerade dar. Auf diesen Schnitten war die *Intima* regelmäßig hellblau gefärbt. Auch hier waren mikroskopisch keine anatomischen Veränderungen nachweisbar. Die elastische Membran wies ebenfalls regelmäßig eine kräftige Blaufärbung auf. An der Stelle der Gefäßwandvorwölbung in das Lumen durch das stenosierende Haar stellte sich diese Membran in etwa der Hälfte der Fälle nicht mehr geschlängelt, sondern mehr oder weniger

gestreckt dar. Die Anfärbung war jedoch in allen Abschnitten der Membran gleich intensiv.

Die Muskelfasern der Media wiesen die gleiche Farbintensität auf wie die Strukturen der Intima. Die Farbstoffverteilung war gleichmäßig. In der Adventitia des Stenosebereiches und im perivaskulären Gewebe trat eine himmelblaue bis violette Färbung auf, wobei die Farbtintensität gegenüber der Media deutlich vermindert war. Der Vergleich von Schnitten nach einer Versuchsdauer von 40 h ließ die gleichen Farbstoffverteilungen erkennen wie das beschriebene Ergebnis nach einer Versuchsdauer von 50 h. Erste Einlagerungen von Farbstoff in die Arterienwand konnten wir nach 30 h feststellen, Versuche von nur 24 h Dauer führten zu keiner Anfärbung; lediglich in zwei Fällen trat eine leichte Färbung der Adventitia ein. Bei dem 30 h-Versuch war eine Blaufärbung der Intima bereits nachweisbar; in zwei Fällen stellte sich die Farbtintensität dieser Schicht deutlich geringer dar als in der zugehörigen Media. Letztere wurde auch nach dieser kürzeren Versuchsdauer gleichmäßig blau gefärbt gefunden.

Auch das perivaskuläre Muskel- und Bindegewebe ließ nach 30stündiger Laufzeit einen deutlichen Unterschied gegenüber der Versuchsdauer von 40 und 50 h erkennen. Die Farbstoffausbreitung in diesem Gewebereich erwies sich flächenhaft meist größer als auf den Schnitten nach längeren Versuchszeiten. Anatomische Veränderungen im Sinne von Nekrosen waren auch hier nicht festzustellen.

ad 1c) Im poststenotischen Bereich war in der Intima regelmäßig kein Farbstoff zu erkennen. Gleiches galt auch für die Media und die Adventitia. Die Gefäßwand in ihrer Gesamtheit stellte sich gegenüber der Umgebung

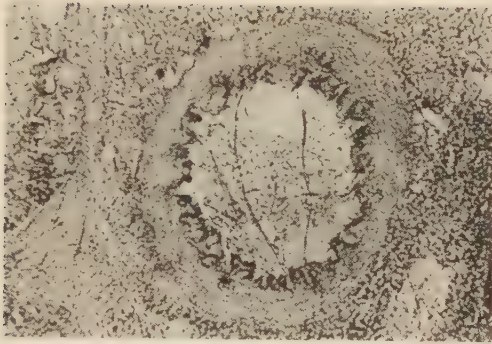


Abb 1 : Praestenotischer Gefäßabschnitt

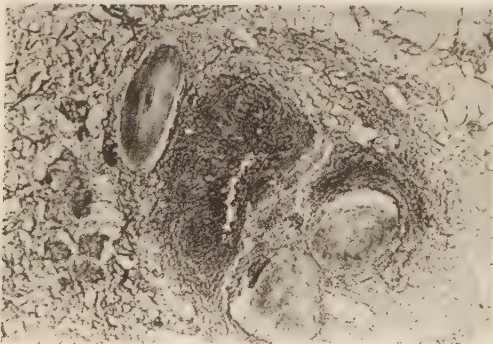


Abb 2 : stenosierter Gefäßabschnitt

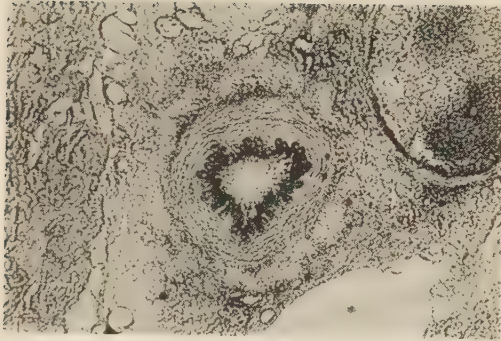


Abb 3 : Poststenotischer Gefäßabschnitt



Abb 4 . Vergleichsarterie

Versuchsdauer	24 h	30 h	40 h	50 h
Farbkonzentration				
0,5 %		x	xx	xx
1 %		xx	xx	xxx

Abb. 5

Farbintensität von Trypanblau in der Wand des stenosierte Abschnittes der Art.femoralis in Abhängigkeit von Versuchsdauer und Konzentration des Farbstoffes.

schmutzigweiß dar und unterschied sich deutlich von dem hellblauen Farbton der Gefäßschichten des Stenosebereiches. Das Gewebe der unmittelbaren Umgebung enthielt regelmäßig keinen Farbstoff; in der weiteren Umgebung war stellenweise Farbstoff in wechselnder Dichte zu sehen.

Anatomische Veränderungen ließen sich auch hier nicht nachweisen.

ad 1d) In den Schnitten aus den Präparaten der Vergleichs-
extremität ließ sich nur selten, und dann nur spuren-
weise, Farbstoff erkennen. Die drei Wandschichten der
Arterie wurden stets farbstofffrei gesehen; ihre schmut-
zigweiße bis graue Farbe entsprach der Farbe von Ge-
fäßschichten, die nie mit Farbstoff in Berührung ge-
kommen waren. Bei 24 Versuchen fehlte in der peri-
vasculären Muskulatur eine Farbstoffeinlagerung; nur
in einem Präparat ließ sich eine gleichmäßige hell-
blaue perivascularäre Anfärbung erkennen.

E. DISKUSSION

Unsere Versuche erbrachten zusammengefaßt folgendes Ergebnis:

1. Im praestenotischen Gefäßabschnitt konnten wir keinen Farbstoff erkennen.
2. In den drei Wandschichten des stenosierten Abschnittes beobachteten wir eine intensive gleichmäßige Blaufärbung. Diese konnte nach 30stündiger Versuchsdauer erstmals nachgewiesen werden.
3. Im poststenotischen Gefäßabschnitt konnten wir keinen Farbstoff nachweisen.
4. Die Arteria femoralis der Vergleichsextremität enthielt keinen Farbstoff.
5. Im perivaskulären Gewebe des prae- und poststenotischen Abschnittes und der Vergleichsarteria war regelmäßig kein Farbstoff sichtbar.
6. Das perivaskuläre Gewebe des stenosierten Gefäßabschnittes war hellblau gefärbt, am intensivsten nach einer Versuchszeit von 30 h.

Bei der Diskussion unserer Versuchsergebnisse müssen wir einige Fehlerquellen kritisch berücksichtigen:

- a. Lymphogenes Eindringen von Trypanblau in den Blutkreislauf und Aufnahme durch die Intima.

Diese Fehlerquelle ergibt sich aus der anatomisch-physiologischen Struktur des interstitiellen Raumes: Die Lymphkapillaren des Gewebes sammeln die interstitielle Flüssigkeit als Lymphe auf und leiten sie über die regionären Lymphknoten in die großen Lymphgefäßstämme weiter, von wo sie über den Ductus thoracicus und den Truncus lymphaticus

dexter in den linken und rechten Angulus venosus und damit in den Blutkreislauf gelangen. Bei unseren Versuchen wurde Trypanblau in das perivaskuläre Gewebe injiziert, so daß die interstitielle Flüssigkeit in diesem Bereich von Farbstoff durchtränkt war. Somit fand auch ein lymphogener Abfluß statt. Aus den Arbeiten von PETROFF (8) und GLASUNOFF (5) über die Vitalfärbung von arteriellen Gefäßen ist bekannt, daß Trypanblau zu den Stoffen gehört, die von den Endothelzellen der Intima aufgenommen und gespeichert werden und so eine Blaufärbung der Gefäßwand verursachen. Eine solche durch den intravasalen Blutstrom verursachte Anfärbung der Gefäßwand müßte die Intimen aller Gefäße betreffen. Wir beobachteten in unseren Versuchen jedoch nur eine lokale, auf den stenosierte Abschnitt der Arteria femoralis beschränkte Blaufärbung. In den unmittelbar proximal und distal von der Stenose gelegenen Abschnitten war dagegen keine Farbstoffeinlagerung nachzuweisen. Auch die Intima und die übrigen Wandschichten der Vergleichsarteria waren nicht angefärbt. Es ist anzunehmen, daß die über die Lymphe in den Blutkreislauf gelangte Menge Trypanblau zu gering war, um eine Intimafärbung zu verursachen.

b. Eindringen von Farbstoff aus der Peripherie durch Gefäßwandverletzungen.

Die folgenden Fehlerquellen liegen in der angewendeten Methode selber. Wir versuchten, sie durch sorgfältiges Vorgehen bei der Präparation zu vermeiden.

Beim Loslösen der Arteria von dem umgebenden Gewebe konnte es zu einer mikroskopisch nicht sichtbaren, unblutigen Verletzung der Gefäßwand kommen und damit zu einem Eindringen von Trypanblau von außen nach innen. Die oben beschriebene Entwellung der elastischen Membran dort, wo das Gefäß in einem leichten Bogen dem stenosierenden Haar anliegt, würde diesen Anfärbungsmechanismus begünstigen, da hier eine weite Öffnung der Fenster der Membran anzu-

nehmen ist, wodurch der Farbstoffdurchtritt erleichtert würde. PETROFF (8) und GLASUNOFF (5) fanden dann eine deutlich stärkere Anfärbung der Intima, wenn diese zuvor verletzt wurde. Da bei unseren Versuchen auch die prae- und poststenotischen Abschnitte, ebenso die Vergleichsarterie, in gleicher Weise freipräpariert wurden, wäre bei diesem Anfärbungsmodus eine ebenso häufige Anfärbung dieser Abschnitte zu erwarten, wie wir sie im Stenosebereich nachweisen konnten.

c. Kompression der Vasa vasorum durch die Stenose.

Beim Anlegen der Stenose wurde ein Menschenhaar in mehreren fortlaufenden Windungen um die Arterie geschlungen. Dadurch wurden die in der Adventitia zur Media verlaufenden Ernährungsgefäße sicher komprimiert. Die Folge muß eine Erschwerung der Gefäßversorgung sein, vor allem der Media. Stoffwechselstörungen, die so in der Gefäßwand hervorgerufen werden, führen zu den oben beschriebenen allgemeinen Veränderungen der Zell- und Bindegewebsstrukturen, welche zunächst reversibel, später irreversibel sind und die Ursache für das Eindringen von Farbstoff in die Gefäßwand sein können. Solche anatomischen Veränderungen der Wand der stenosierten Gefäßabschnitte im Sinne von Nekrosen konnten nicht beobachtet werden; dies spricht gegen die Annahme einer stärkeren Ernährungsstörung.

Interpretation der beschriebenen Verteilung des Farbstoffes in den betrachteten Gefäßabschnitten.

In den stenosierten Gefäßabschnitten beobachteten wir regelmäßig eine intensive Blaufärbung der drei Gefäßwand-schichten. Diese Anfärbung erklären wir zunächst rein physikalisch mit der Bernoulli'schen Gleichung: Die Summe aus Strömungsgeschwindigkeit und Druck ist eine Konstante (s. Allgemeiner Teil). Diese Gleichung folgt aus

dem Energieprinzip. Multipliziert man mit dem Volumen V einer Flüssigkeitssäule und beachtet, daß $d \cdot V = m$ ihre Masse ist, so ist $p \cdot V$ die potentielle Energie, die die Flüssigkeit infolge des Druckes p besitzt, unter dem es steht. $\frac{1}{2} d \cdot V \cdot v^2 = m/2 v^2$ ist seine kinetische Energie, $d \cdot V \cdot g \cdot h$ die potentielle Energie, die es seiner Höhe h verdankt. Die Gleichung stellt also die Gesamtenergie der Volumeneinheit der Flüssigkeit dar, und diese ist nach dem Energieprinzip konstant.

Je enger also der Querschnitt durch Stenose, je größer damit die Geschwindigkeit v , um so größer wird die kinetische Energie der Flüssigkeitssäule, wogegen in gleichem Maße der hydrostatische Druck p und damit die potentielle Energie der Flüssigkeitssäule verringert wird. Es sinkt also der auf die Arterienwand ausgeübte Druck, welcher der potentiellen Energie entspricht. Unter idealen Bedingungen sinkt dieser Druck so weit ab, daß er den Wert Null erreichen kann. Das ist unter normalen Bedingungen aber nicht der Fall, doch kann der hydrostatische Druck unter den Wert des Druckes der umgebenden Gewebsflüssigkeit absinken, womit in unserem Falle die interstitielle Flüssigkeit der Gefäßwand gemeint ist (vgl. Wirkungsprinzip der Wasserstrahlpumpe). Diese Verschiebung der Energieverteilung wurde durch die beschriebene Stenosierung zu erreichen versucht in der Meinung, daß dadurch ein Sog auf die Gefäßwand ausgeübt wird, der sich unter günstigen Möglichkeiten auch in das perivaskuläre Gewebe fortsetzt. Der nach außen gerichtete intramurale Flüssigkeitsstrom der Gefäße (s.o.) würde so umgekehrt und die Richtung des interstitiellen Flüssigkeitsstromes des perivaskulären Gewebes gleichsinnig beeinflußt, so daß er jetzt zur Gefäßwand gerichtet ist. Es kommt zu einem Einstrom von perivaskulärer Flüssigkeit in die Gefäßwand. Auf diese Weise gelangt der injizierte Farbstoff zunächst in die Adventitia, von dort in die Media und schließlich in die Intima.

Diese Vorstellungen wurden von den Untersuchungsergebnissen unterbaut:

Bei zwei Versuchen mit einer Laufzeit von 30 h war die Intima schwächer angefärbt als die intensiv blauere Media und die Adventitia. Bei 40- und 50stündiger Versuchsdauer färbten sich alle Wandschichten des stenosierten Abschnittes gleich intensiv. Nach einer Zeit von 24 h waren in einem Fall die Adventitia und die äußeren Schichten der Media blau gefärbt; der Farbstoff war zu dieser Zeit noch nicht weiter vorgedrungen.

In den Gefäßabschnitten unmittelbar proximal und distal vom stenosierten Bereich ließ sich in keinem Fall eine Blaufärbung der Gefäßwand erkennen. Hier hatte das Gefäß seine unveränderte Weite und der Flüssigkeitsstrom in der Gefäßwand und im Interstitium war unverändert. In der Wand der unveränderten Vergleichsarterie beobachteten wir ebenfalls keine Anfärbung, denn auch hier war die Richtung des intramuralen Ernährungsstromes und der Gewebsflüssigkeit unverändert. Im Bereich der Stenosen zeigte sich bei der Hälfte der Fälle das Binde- und Muskelgewebe deutlich blau gefärbt, während diese Gewebsfärbung auf den Schnitten aus den anderen Abschnitten fehlte. Wir nehmen an, daß der Farbstoff in kleinsten Mengen von den Bindegewebs- und Muskelzellen aufgenommen wurde, ein anderer Teil auf dem Lymphwege sich ausschwemmen ließ, so daß das Gewebe auf diesen Schnitten farblos erschien. Im Bereich der Stenose wurde nach unserer Meinung ein grosser Teil des Farbstoffes dem Lymphabfluß entzogen, da er mit der perivascularären Gewebsflüssigkeit in die Gefäßwand übertrat. Bei einer Versuchsdauer von 50 h war noch Farbstoff in der Umgebung zu sehen. Es wäre zu erwarten, daß er bei einer längeren Versuchsdauer ganz zum Verschwinden käme.

Folgerungen aus den Versuchsergebnissen

Die an stenosierten und nicht stenosierten Femoralarterien ein und desselben Versuchstieres nachgewiesenen Farbstoffverteilungen erlauben den Schluß, daß eine Verengung des lebenden und zunächst noch unveränderten Gefäßes durch Beschleunigung des Flüssigkeitsstromes im Stenosebereich zur Umkehr der Richtung des Saftstromes in der Gefäßwand führt und damit zu einer entscheidenden Veränderung der Ernährungsbedingungen für die Gefäßwand im Stenosebereich. Eine solche Beschleunigung des intravasalen Flüssigkeitsstromes durch einen hohen Druckgradienten tritt infolge besonderer anatomischer Gegebenheiten an verschiedenen Bezirken des Gefäßnetzes auf. Als Beispiele können arteriovenöse Fisteln, Gefäßstenosen und Abgänge von kleineren arteriellen Gefäßen aus größeren aufgeführt werden. Am Beispiel der arteriovenösen Fistel werden die Folgen der erhöhten Strömungsgeschwindigkeit besonders deutlich: Die zur Fistel führende Arterie ist häufig beträchtlich erweitert und verlängert, ihre Wand ist dünn und brüchig und zeigt dann histologisch degenerative Veränderungen, besonders im Bereich der inneren Schichten. Das Ausmaß dieser Umformung ist abhängig von der Größe der Fistelöffnung und der Dauer ihres Bestehens. Die Erweiterung der erheblich stärker durchströmten Arterie läßt sich z.T. darauf zurückführen, daß erhöhte Strömungsgeschwindigkeit eine Gefäß Erweiterung auslöst. Als Ursache der Gefäßwandveränderungen werden Ernährungsstörungen vermutet, wobei angenommen wird, daß die Kontaktzeit der Blutbestandteile mit der Gefäßwand infolge der hohen Strömungsgeschwindigkeit stark herabgesetzt ist, so daß sich die Ernährungsbedingungen für die innersten Gefäßwandschichten verschlechtern. Die hierdurch im Ablauf einer längeren Zeitspanne entstehenden Degenerationen setzen die Wandelastizität herab und schaffen so die Voraussetzung für die Weiten- und Längenzunahme der Arterie. Diese Verhältnisse können

aber auch strömungsmechanisch gesehen werden: Der Widerstand nach der arteriovenösen Fistel ist im Gegensatz zum peripheren Widerstand gering. Entsprechend besteht in der Fistel ein wesentlich stärkerer Druckgradient als im distalen arteriellen Gefäß. Steilerer Druckgradient und Abgang des Fistelblutes bedeuten aber auch volumenmäßig, bei gleichzeitiger Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit eine Mehrdurchblutung und damit Dehnung des zuführenden Gefäßes.

Entsprechend den Strömungsgesetzen stellt die Summe aus Strömungsdruck (kinetischer Druck) und Filtrationsdruck (Druck auf die Gefäßwand) eine Konstante dar. Verzögert sich beim Durchfluß durch das zuführende arterielle Gefäß die Strömungsgeschwindigkeit, muß der Filtrationsdruck abnehmen. Unter extremen Bedingungen, wie sie im Falle der arteriovenösen Fistel vorhanden sind, wird er derartig stark vermindert, daß er unter die Größe des ihm entgegengesetzten onkotischen Druckes sinkt. Ist dieser Grenzwert unterschritten, so ist infolge des entgegengesetzten onkotischen Druckes eine ausreichende Ernährung der inneren Gefäßwandschichten trotz der Nähe des Blutstromes nicht mehr möglich. Elastizitätsverlust, trophische Störungen und schließlich Längenzunahme des Gefäßes sind die Folge.

Im Experiment wird sich das Übergewicht des onkotischen Druckes über den Filtrationsdruck nicht ohne weiteres nachweisen lassen. Wir sind deshalb von der Tatsache ausgegangen, daß in einem entsprechend stark stenosierten Gefäß durch Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit eine entsprechende Verschiebung der Druckverhältnisse zu erreichen sein müßte. Die Umspritzung des Gefäßes sollte als Nachweis dienen, da bekannt ist, daß die beiden Ernährungssysteme der Gefäßwand (von innen durch den Blutstrom, von außen durch die vasa vasorum) einander ersetzen können. Die Anfärbung der Gefäßwand und die Verschiebung des Farbstoffes von außen nach innen in Abhängigkeit von der Zeit im Bereiche der Stenose bestätigen unsere Annahme. Das Ergebnis unserer Untersuchungen würde bedeu-

ten, daß eine allzu starke Durchströmung von Gefäßen zu trophischen Störungen der Gefäßwand führt, welche in dem gestörten Gleichgewicht zwischen Filtrationsdruck und onkotischem Druck ihre Ursache haben. Das scheint allgemeine Bedeutung zu haben beim Auftreten steiler Druckgradienten für einen rasch durchströmten Gefäßbezirk (Isthmusstenose, Pulmonalstenose, Abgang kleinerer, arterieller Gefäße aus größeren). Die dort pathologisch-anatomisch festgestellten Veränderungen, welche in Abhängigkeit von der Zeit zunehmen, würden auf dem gleichen patho-physiologischen Verhalten von Druck und Gegendruck beruhen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 40 Meerschweinchen wurde experimentell die Farb-
stoffverteilung innerhalb der Wand zunächst unver-
änderter, künstlich stenosierter Arterien unter-
sucht.
2. Bei gleicher operativer Technik und vergleichbarem
perivaskulärem Einbringen des Farbstoffes in das Ge-
webe waren Anfärbungen der Gefäßwand nur im Stenose-
bereich nach bestimmter Zeit nachzuweisen, während
an nicht stenosierten Gefäßen eine Anfärbung aus-
blieb.
3. Die Ursache für die verschiedene Farbstoffverteilung
wird mit einer Änderung der Diffusionsrichtung für
den intramuralen Flüssigkeitsstrom durch die ange-
legte Stenosierung der Arterien erklärt und auf phy-
sikalische Gesetzmäßigkeiten zurückgeführt.

Herrn Prof. Dr.med. H. F r a n k e bin ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die Übernahme des Referates zu Dank verpflichtet.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr.med. Th. S c h i e b l e r , der mir ermöglicht hat, als Gast meine Untersuchungen in seinem Institut durchzuführen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. med. L. M a i w a l d für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit danken.

9. Ratschow, M. Angiologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959
10. Rein, H. Physiologie des Menschen
und Schneider, M. 13./14.Aufl. Springer-Verlag,
Heidelberg, 1960
11. Roach, M.R. An Experimental Study of the Pro-
duction and Time Course of Post-
stenotic Dilatation in the Femoral
and Carotid Arteries of Adult Dogs.
Circulation Research, 13,1963,537
12. Romeis, M. Mikroskopische Technik.
15.Aufl. Leibniz-Verlag, München;
1948
13. Temesvári, A. Über die Inaktivitätsänderung der
und Fodor, I. großen Gefäße. Klinische und experi-
mentelle Untersuchung.
Zschr.Kreislaufforsch.45,1956,161
14. Westphal, W.H. Kleines Lehrbuch der Physik.
3.Aufl. Springer-Verlag, Heidel-
berg, 1958

LEBENS LAUF

Am 19.5.1940 wurde ich, Irmhilt Dietrich, Tochter des verstorbenen Dr.phil. Fritz Dietrich und seiner Ehefrau Luise, geb. Knoch, in Steinhöring/Obb. geboren; ich bin deutsche Staatsangehörige, ev. Konfession.

Vom September 1946 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Bad Kissingen und trat dann in das Institut der Englischen Fräulein ein, das ich bis 1956 besuchte. Anschließend trat ich in die Staatl. Oberrealschule in Bad Kissingen über, wo ich 1959 das Reifezeugnis erhielt.

Im Wintersemester 1959/60 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Würzburg, wo ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die ersten zwei Semester meines klinischen Studiums verbrachte ich ebenfalls in Würzburg. Nach einem Semester Studium an der Universität Wien im Wintersemester 63/64 kehrte ich nach Würzburg zurück, wo ich in der Zeit vom August bis Dezember 1965 die ärztliche Prüfung bestand.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Irmhilt Dietrich

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143